

Nicht immer bei allen Patienten und allen ZNS-Indikationen empfehlenswert

# Umstellung auf Generika in der Praxis

Alexandra Delini-Stula<sup>a</sup>, Haiko Sprott<sup>b</sup>, Edith Holsboer-Trachsler<sup>c</sup>

<sup>a</sup> CNS Medical Research Counselling, Basel

<sup>b</sup> Arztpraxis Hottingen, Zürich

<sup>c</sup> Zentrum für Affektive-, Stress- und Schlafstörungen (ZASS), Universitäre Psychiatrische Kliniken, Basel

## Einleitung

Für die stete Steigerung von Gesundheitskosten in den letzten Jahren werden unter anderem auch die Medikamentenpreise verantwortlich gemacht [1]. Das Volumen des Medikamentenmarktes in der Schweiz ist seit 2005 um rund 23% gestiegen und hat im Jahre 2013 einen Umsatz von über fünf Milliarden Franken (Basis: Fabrikabgabepreis) erreicht. Dennoch, im Vergleich zu den gesamten Kosten der medizinischen Leistungen in der Schweiz steht dieses beeindruckende Medikamenten-Marktvolumen in keinem Verhältnis und macht einen Kostenanteil von lediglich 9,4% aus. Dieses hat sich in den letzten Jahren im Vergleich zu steigenden Anteilen von anderen Gesundheitskosten nicht wesentlich verändert und kann als relativ stabil betrachtet werden. Die effektiven Ausgaben für Medikamente sind seit 2009, im Gegensatz zu anderen medizinischen Leistungen, um ca. 2% gesunken. Dies liegt vermutlich an häufigeren Verschreibungen von kassenpflichtigen Generika und tieferen Preisen von manchen alten Originalpräparaten. In Anbetracht des wachsenden Marktanteils von Generika ist zu erwarten, dass die effektiven Kosten der Pharmakotherapie auch in Zukunft eher nicht steigen werden.

In den Indikationen, die eine Dauertherapie benötigen, ist es grundsätzlich vertretbar, kostengünstige Behandlungsalternativen zu suchen und an eine Umstellung auf Generika zu denken. Es ist erwähnenswert, dass von den verschriebenen Präparaten aus allen medizinischen Indikationsgebieten in der Schweiz der grösste Marktanteil von 15,4% gerade auf diejenigen Präparate entfällt, die in der Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) verwendet werden (Abb. 1), und die mehrheitlich chronische Verlaufsformen haben.

Deswegen ist es auch nicht erstaunlich, dass im Jahre 2013 das grösste Verschreibungsvolumen diejenigen Präparate hatten, die in der Therapie von chronischen Schmerzen, Epilepsie, Parkinson sowie Angst und Depression verwendet wurden. Die Frage ist, ob gerade bei diesen ZNS-Indikationen die Umstellung auf Gene-

rika immer problemlos und in manchen Fällen überhaupt sinnvoll ist. Über verschiedene Aspekte der Umstellung und Verschreibung von Generika ist schon mehrheitlich publiziert und diskutiert worden [1–5]. Wir möchten hier auf ein paar kritische Punkte eingehen, die spezifisch sind für einige ZNS-Indikationen und uns bei der Entscheidung «Umstellung – ja oder nein?» besonders wichtig erscheinen.

## Umstellung bei Depression und Angststörungen

In unserem früheren Artikel [6] haben wir schon auf einige Probleme bei der Umstellung von Original-Antidepressiva auf Generika bei Depression hingewiesen. Ungleichheiten in der therapeutischen Wirksamkeit, vermehrte oder neu aufgetretene Nebenwirkungen sind für mehrere generische Antidepressiva publiziert worden (Tab. 1). Besonders der aufsehenerregende Fall von Bupropion [6] ist bei beabsichtigter Umstellung nicht zuletzt ein Grund, um objektive Bedenken betreffend qualitativer Identität von Originalen und Generika zu haben. Individuelle, negative Erfahrungen von Patienten und berichtete Verschlechterung von Symptomen nach der Einnahme von Generika, die via Internetportale publik gemacht werden [6], führen zu Verunsicherungen, Misstrauen und einer ablehnenden Haltung gegenüber Umstellung/Substitution. Mangelnde Compliance oder ein Nozebo-Effekt sind dann mögliche Konsequenzen und können den Behandlungserfolg kompromittieren, was wiederum zu höheren Behandlungskosten führt.

Die Rolle des Nozebo-Effekts, die in der Praxis wenig oder gar nicht beachtet wird, ist besonders bei Patienten, die positive Erfahrungen mit Originalpräparaten gehabt haben, nicht zu vernachlässigen. Der Nozebo-Effekt ist ein subjektives, psychologisches Phänomen, das durch negative Erwartungen zu Verschlechterung von Beschwerden oder Symptomen führt. Bei gewissen prädisponierten Patienten entsteht oft eine psychologische Abhängigkeit und Bindung an die äusseren Charakteristika des erprobten wirksamen Originalprä-



Alexandra Delini-Stula

parates. Die Ungleichheit zwischen Originalen und Generika in der Packung, den Darreichungsformen (Tabletten, Dragées, Kapseln) und ihren Farben sind meistens die Auslöser einer Nozebo-Antwort. Die biologischen Hintergründe des Nozebo-Effekts sind im Vergleich zu Plazebo wenig erforscht. In Analogie zu Plazebo vermutet man auch bei Nozebo eine genetische Disposition in der Depression und in sozialen Angstzuständen [7, 8].

Die negativen Erfahrungen mit der Umstellung von Original-Antidepressiva oder Anxiolytika auf Generika basieren auf relativ wenigen berichteten Fällen.

Es ist trotzdem ratsam, besonders diejenigen Patienten, die eine Langzeittherapie mit Antidepressiva oder Anxiolytika erhalten, nur nach sorgfältiger Abklärung von möglichen Risiken auf Generika umzustellen. Dazu gehören die Abklärung der Persönlichkeitsstruktur (möglicher Nozebo-Effekt) sowie die Überprüfung der Zusammensetzung und der pharmakokinetischen Eigenschaften des Generikums. Eine eventuelle Kontrolle des Plasmaspiegels nach therapeutischer Dosis könnte sinnvoll sein. Die meisten Antidepressiva und Anxiolytika haben zwar ein relativ breites therapeutisches Fenster, so dass zugelassene Abweichungen in den Plasmakonzentrationen zwischen Original und Generikum (um ca. ±20%) in der Regel nicht von Bedeutung sind. Zu beachten sind diese Abweichungen jedoch vor allem bei Präparaten, die in einem engen Konzentrationsbereich optimal wirken oder verträglich sind (z.B. Nortriptylin, Lithium).

Eine mögliche Alternative zu konventionellen Generika ist der Ersatz von Originalen durch sogenannte «Original-Generika» («Auto-Generika», Pseudo-Generika<sup>1</sup>). Hierbei handelt es sich um das gleiche Präparat wie das Original, das vom Originalhersteller jedoch unter einem anderen Namen, in einer anderen Verpackung und zu einem günstigeren Preis vermarktet wird. Dadurch weisen Auto-Generika gegenüber dem Original beispielsweise identische galenische Formulierungen, Zusammensetzungen und pharmakokinetische Eigenschaften auf. Ein Nozebo-Effekt kann allerdings auch bei Auto-Generika (andere Packung) nicht ausgeschlossen werden. Von einem Austausch zwischen einzelnen, konventionellen Generika ist dagegen abzuraten, da entsprechende vergleichende Bioäquivalenzstudien fehlen.

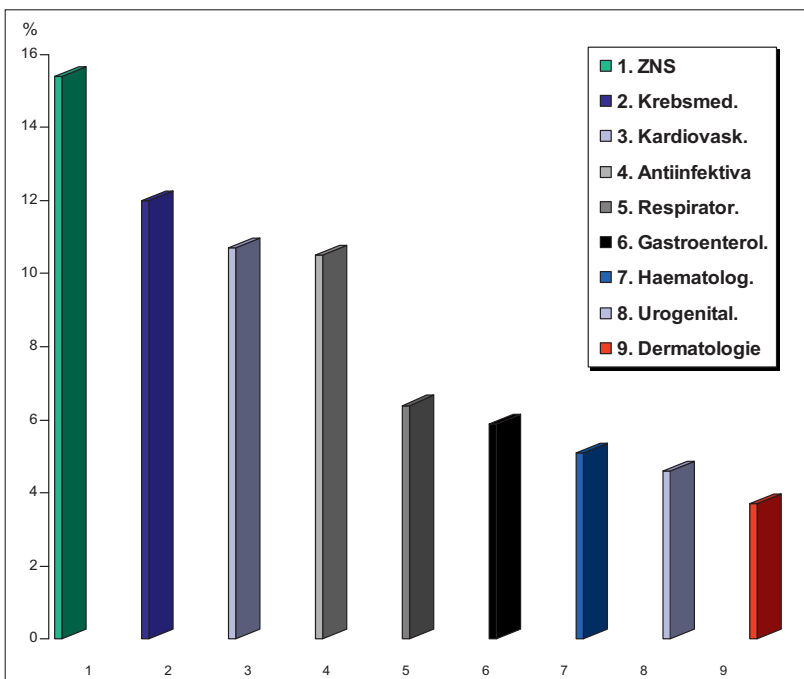
### Umstellung bei Epilepsie

Im Vergleich zu allen anderen ZNS-Indikationen ist jegliche Art Medikationsumstellung bei Epilepsie-Patienten eine kritische und komplexe Angelegenheit [9] und sollte, wenn überhaupt, nur aus zwingenden

**Tabelle 1:** Generika (Antidepressiva und Anxiolytika), für die ungenügende therapeutische Effizienz (Verschlechterung von Depression oder Angstsymptomen) oder häufigere Nebenwirkungen berichtet wurden (modifiziert nach [2]).

Pharmakologische Klasse	Wirkstoff
<b>SSRI</b> (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer)	Fluoxetin Paroxetin Citalopram Sertralin
<b>SNRI</b> (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer)	Venlafaxin Duloxetin (*)
<b>NaSSA</b> (Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva)	Mirtazapin
<b>TZA</b> (Trizyklische Antidepressiva)	Amitriptylin
<b>NDRI</b> (Noradrenalin-/Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer)	Bupropion
<b>Benzodiazepine</b>	Clonazepam Alprazolam

\* Ein Fall via Internet



**Abbildung 1:** Marktanteile von Medikamenten aus den wichtigsten Indikationsgebieten in Prozenten der gesamten Medikamentenkosten (Quelle: Interpharma mit Datenbasis IMS, Health 2014).

<sup>1</sup> Einige Pharmafirmen bieten Erstanbieterpräparate (Originale) nach dem Ablauf des Patentschutzes als sogenannte Auto-Generika (Original-Generika) an. Der Unterschied zu herkömmlichen Generika ist, dass Auto-Generika am selben Produktionsstandort mit gleichen Fertigungsmethoden wie das Ursprungsprodukt hergestellt werden. Grosse Vorteile der Auto-Generika gegenüber herkömmlichen Generika sind, dass sie mit exakt identischer Formulierung (Wirkstoff wie Zusatzstoffe), mit gleicher Darreichungsform (Tablette, Kapsel etc.) und identischer Farbgebung wie die Originalprodukte im Markt erhältlich sind. Einzig die Packung und die Bezeichnung (Wirkstoff und Firmenname) ändern sich. Weitere Vorteile sind die Dokumentation und langjährige Erfahrung der Herstellerfirma, die auch das Auto-Generikum anbietet, mit dem Produkt. Der Preis der Auto-Generika ist ebenfalls tiefer als bei Originalpräparaten und vergleichbar mit anderen (herkömmlichen) Generika.

Gründen erfolgen. Epileptische Anfälle sind nicht voraussagbar. Sie können jederzeit auftreten, ohne dass man eine Kausalität mit irgendeinem auslösenden Ereignis oder Faktor feststellen kann. Wenn der Patient gut eingestellt ist, stellt jede Veränderung im Behandlungsschema einen Risikofaktor dar, der zu Destabilisierung des Zustands führen kann.

In der Stellungnahme der *Schweizerischen Liga gegen Epilepsie* wird explizit eine Umstellung bei gut eingestellten Patienten aufgrund der möglichen schweren Folgen als medizinisch-ethisch nicht statthaft/sinnvoll betrachtet und soll abgelehnt werden [10]. Nicht zuletzt weist die *Schweizerische Liga gegen Epilepsie* darauf hin, dass der gesamtökonomische Effekt einer Substitution bei solchen Patienten nicht mit niedrigeren, sondern, aufgrund möglicher Konsequenzen, mit höheren Gesundheitskosten verbunden ist.

### **In der Stellungnahme der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie wird explizit eine Umstellung bei gut eingestellten Patienten aufgrund der möglichen schweren Folgen als medizinisch-ethisch nicht statthaft/sinnvoll betrachtet**

Epilepsie ist eine lebenslange Erkrankung, die fast ausnahmslos einer dauerhaften, symptomatischen/prophylaktischen Therapie bedarf. Eine Anfallsfreiheit ist von grosser Bedeutung sowohl für den Patienten als auch für seine Umgebung. Jede Krampfanfall kann multiple, schwerwiegende Konsequenzen haben, wie zum Beispiel:

- Verletzungen durch Sturz;
- Fahrbeeinträchtigung – das heisst Verlust der Fahrtauglichkeit;
- eingeschränkte Arbeitsfähigkeit mit eventuellem Stellenverlust;
- soziale Isolation;
- psychische und physische Belastung durch oft assoziierte Schmerzen, (antizipatorische) Ängste, depressive Zustände und Schlafstörungen, die zusätzliche medikamentöse Behandlungen benötigen.

Aus diesen Gründen ist bei der Epilepsie eine konsequente, regelmässige Dauertherapie absolute Notwendigkeit. Compliance, Adhärenz mit Medikamenteneinnahme und Konkordanz in der Arzt-Patient-Beziehung sind dabei laut Dorn [11] drei Faktoren, die für einen Therapieerfolg unerlässlich sind. Jede Auslassung einer täglichen Medikamenteneinnahme oder Wechsel der medikamentösen Therapie, wie schon betont, kann zu einer Anfallsprovokation führen, wobei auch die Provokation von einem einzigen Anfall ernst zu nehmen ist. Die Voraussetzung für eine erfolgreiche Dauertherapie

und gute Compliance ist eine optimale Einstellung auf die Medikation, was eine verlässliche therapeutische Effizienz bei guter Verträglichkeit bedeutet. Diese optimale Einstellung ist von einer ausreichenden, mittels des «therapeutischen Index» (Verhältnis Wirksamkeit/Verträglichkeit) bestimmten Serumkonzentration abhängig. In Patienten mit Epilepsie und bei herkömmlichen Antiepileptika ist dieser Index individuell und sehr unterschiedlich. Die optimale Einstellung ist mehrheitlich in nur relativ engem Konzentrationsbereich (therapeutischem Fenster) möglich.

Besonders in der Epilepsie sind auch kleine Unterschiede zwischen Originalen und Generika in Plasmakonzentrationen (z.B.  $C_{max}$ , d.h. Zeitpunkt der maximal erreichten Konzentrationen) sowie in anderen pharmakokinetischen Parametern (z.B. Exposition des Präparates über die Zeit; *Area under the curve*, AUC) von entscheidender Bedeutung. Diese können die therapeutische Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit massgebend beeinträchtigen. Es ist zu erwähnen, dass der Nachweis der Bioäquivalenz für die Zulassung eines Generikums in der Regel mit *einer einzelnen* Dosis in gesunden Probanden erfolgt. Die Annahme ist, dass die Präparate äquivalent sind, wenn in gleichen Dosen keine signifikanten Unterschiede (90%-Konfidenzintervall) in pharmakokinetischen Eigenschaften bestehen. Voranzustellen ist hier, dass die Bioäquivalenz nicht eine therapeutische Äquivalenz bedeutet, sondern eine ähnliche (jedoch nicht identische) Disposition des Präparates im Körper. Eine in der Zulassung erlaubte Variabilität zwischen Original und Generikum ist  $\pm 20\%$ , was einen möglichen Unterschied in den maximal erreichten Konzentrationen (z.B.  $C_{max}$  und AUC) von 80–125% bedeutet. Bei Präparaten mit einem breiten therapeutischen Fenster ist ein solcher Unterschied in der Regel klinisch nicht von Bedeutung. Andererseits kann er, bei bestimmten Antiepileptika, die nur in einem engen Plasmaspiegelbereich optimal wirken, prohibitiv sein.

Ausser dem pharmakologisch aktiven Wirkstoff beinhalten galenische Formulierungen (Tabletten, Dragées, Kapseln etc.) von Medikamenten multiple andere Ingredienzien. Diesbezügliche Unterschiede zwischen Original und Generikum können auch für Unterschiede in der Verträglichkeit verantwortlich sein (z.B. Allergien).

Schlussfolgernd, wie bei den oben erwähnten ZNS-Indikationen, sollte man auch bei Patienten mit Epilepsie, falls zwingend, an eine Substitution durch ein «Original-Generikum» denken, falls vorhanden. Es ist selbstverständlich, dass in jedem Fall eine adäquate und ausführliche Aufklärung des Patienten über den Therapiewechsel notwendig ist.

## Umstellung bei chronischen Schmerzen

Das oft unermessliche Leiden von Patienten mit chronischen Schmerzen verlangt eine dauerhafte und gut eingestellte Therapie. Erfahrungsgemäss stellt jeder Austausch der Medikation bei diesen Patienten ein hohes Risiko der Destabilisierung dar mit möglichen fatalen Folgen wie, nicht zuletzt, Suizid. Nach offizieller Schätzung der *Deutschen Schmerzliga* sollen sich pro Jahr >2000 Patienten während der Umstellung auf ein anderes Medikament suizidieren [12]. In Anbetracht möglicher Suizidrisiken reichte die *Deutsche Schmerzliga* 2011 dem *Deutschen Bundestag* eine Petition ein mit der Aufforderung, den Schmerzpatienten die häufige Umstellung auf billigere Präparate zu ersparen [12]. Es soll hier betont werden, dass eine Kausalität zwischen einer erhöhten Suizidgefahr und unzureichender Schmerztherapie zwar besteht, allerdings ist ein eindeutiger Zusammenhang mit der Umstellung nach unserem besten Wissen bisher nicht gezeigt oder bestätigt worden.

Gut eingestellte Schmerzpatienten charakterisiert ein sehr hoher Grad an Compliance und Therapieadhärenz. Jede Änderung der therapeutischen Massnahmen verunsichert den Patienten und bedeutet für viele eine Testphase inadäquater Schmerzkontrolle [13], worunter, wie Nolte betont [14], die Compliance leidet. Eine Rückkehr von Schmerzen trägt zu einem weiteren psychologischen Stress des Patienten bei und kann zu einer Dekompensation führen. Jede Substitution der erprobt wirksamen Medikation, zum Beispiel Umstieg

### Jede Änderung der therapeutischen Massnahmen verunsichert den Patienten und bedeutet für viele eine Testphase inadäquater Schmerzkontrolle

auf ein Generikum, gleicht somit einer Neueinstellung auf die Therapie – ein neuer, komplexer Prozess mit Folgekosten ohne ökonomische Vorteile [15]. Experten sind sich einig, dass, wie bei Epilepsie, ein Therapieeinsatz bei Patienten mit chronischen Schmerzen einen sorgfältig gewählten, individualisierten Prozess verlangt und die Wahl der Medikation keinem «generic push» unterstellt sein soll [16].

### Schlussfolgerungen

Ökonomische Vorteile der Generika-Verschreibung sind unumstritten und widerspiegeln sich in den letzten Jahren in stets sinkendem Anteil von Kosten für medikamentöse Therapie. Die Qualität der Generika ist in der Regel mit derjenigen von Originalen [17–

20] vergleichbar und durch aktuell verschärfte behördliche Anforderungen an die Zulassung (Swissmedic, 2010) noch mehr gesichert. Die zugelassene Variabilität zwischen pharmakokinetischen Parametern des Originals und Generikums ist grundsätzlich vertretbar und ohne klinische Relevanz. Die Umstellung auf ein Generikum in der Praxis ist bei gut aufgeklärten Patienten daher meist problemlos. In ZNS-Indikationen wie Depression, Angststörungen, Epilepsie und chronischen Schmerzen ist die Umstellung allerdings nicht ohne Risiken. Das Wirkungs-/Verträglichkeitsverhältnis kann durch Abweichungen von pharmakokinetischen Parametern und psychologischen Faktoren (Nozebo-Effekt) kompromittiert werden. Die Folge ist eine Destabilisierung des Patientenzustands, die besonders in den Indikationen *Epilepsie* [18, 21] und *chronische Schmerzen* ernste Konsequenzen und keinen ökonomischen Vorteil bedeutet. Bei Epilepsie und chronischen Schmerzzuständen ist eine Umstellung laut einheitlichen Expertenmeinungen medizinisch/ethisch nicht vertretbar, und von solcher wird abgeraten [17, 21]. Falls eine Substitution aus irgendeinem Grund zwingend ist, soll diese in Einvernehmen mit dem Patienten nach einem sorgfältigen, individualisierten Substitutionsprozess und bei gesicherter Therapieadhärenz erfolgen. Immer aktueller sind heute auch die mit Originalpräparaten identischen «Auto-Generika» (Original-Generika, Pseudogenerika), die bei der Umstellung als sinnvoller Ersatz in Betracht gezogen werden können. Andererseits sollte eine Umstellung von einem Generikum auf ein anderes vermieden werden aufgrund fehlender Studien, welche die Bioäquivalenz zwischen den einzelnen Generika vergleichen.

### Zusammenfassung

Bei einigen ZNS-Indikationen mit chronischem Verlauf wie Depression, Angststörungen, Epilepsie und chronischem Schmerz ist eine Umstellung auf Generika nicht immer empfehlenswert. Parameter, die Einfluss auf die therapeutische Effizienz oder Verträglichkeit haben können, sind unter anderem:

- a) Bioäquivalenz, das heisst Abweichungen von Blutspiegel-Konzentrationen, auch wenn sie sich innerhalb zugelassener Grenzen von 80–125% im Vergleich zum Original befinden;
- b) Unterschiede in der Zusammensetzung des Arzneipräparates (z.B. Hilfsstoffe), die Unverträglichkeit oder allergische Reaktionen auslösen können;
- c) psychologische Faktoren wie Misstrauen von Patienten gegenüber jeder Veränderung, Nozebo-Effekte sowie mangelnde Therapieadhärenz nach einer Umstellung.



Bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit Antidepressiva oder Anxiolytika erhalten, sind es primär psychologische Faktoren, die eine erfolgreiche Umstellung kompromittieren können. Eine Umstellung soll daher immer nur nach sorgfältiger Abklärung der Persönlichkeitsstruktur (möglicher Nozebo-Effekt, Compliance) sowie der Überprüfung der Zusammensetzung und pharmakokinetischer Eigenschaften des Generikums erfolgen. Eine eventuelle Kontrolle des Plasmaspiegels nach therapeutischer Dosis könnte sinnvoll sein.

Bei gut eingestellten Epilepsie-Patienten stellt jede Veränderung im Behandlungsschema einen Risikofaktor dar, der zu Destabilisierung des Zustands führen kann. Auch kleine, sich in zugelassenen Grenzen ( $\pm 20\%$ ) befindende Abweichungen von pharmakokinetischen Parametern des Generikums können schwerwiegende Folgen haben und zu Anfallsprovokationen führen. Die *Schweizer Liga gegen Epilepsie* betrachtet jede Umstellung der Therapie bei gut eingestellten Patienten mit Epilepsie als medizinisch-ethisch nicht statthaft/sinnvoll und rät explizit davon ab.

Ein Austausch oder generische Substitution der Medikation bei Patienten mit chronischen Schmerzen ist ebenfalls mit einem hohen Risiko der Destabilisierung verbunden und kann in extremis sogar zu Suizid führen. Hier, wie bei anderen ZNS-Indikationen, verlangt ein Generikum-Einsatz, falls er zwingend ist, immer einen sorgfältig gewählten, individualisierten Prozess in Einvernehmen mit dem Patienten und bei gesicherter Therapieadhärenz.

Als sinnvoller Ersatz von Originalen können (falls vorhanden) sogenannte «Original-Generika» («Auto-Generika», Pseudogenerika) in Betracht gezogen werden. Diese sind vollkommen identisch mit dem Original und vom Originalhersteller zu einem günstigeren Preis vermarktet. Von einem Austausch zwischen einzelnen, konventionellen Generika ist dagegen abzuraten, da entsprechende vergleichende Bioäquivalenz-Studien fehlen.

#### Disclosure statement

ADS und EHT sind Advisory-Board-Mitglieder von Pfizer AG und Eli Lilly SA (Schweiz). ADS wirkt als Beraterin der Firma MSD, Schweiz, und EHT auch als Beraterin bei der Firma Servier. Die Themenwahl des

Artikels erfolgte in Zusammenarbeit mit Pfizer AG. Die administrative Erarbeitung des Manuskripts wurde von Pfizer AG finanziell ohne Einfluss auf den Artikelinhalt unterstützt. Der Inhalt gibt die unabhängige Meinung der Autoren wieder. Es bestehen keine weiteren Interessenkonflikte.

#### Literatur

- 1 Perger L, Fattinger K. Generica und Arzneimittelverschreibung. *Swiss Med Forum*. 2012;12(11):237–40.
- 2 Corell CC, Carbon M. Branded vs. Generic Psychotropic Medication: Is One Better than the Other. *Medscape Psychiatry*. 2012;(04/05):1–5.
- 3 Carbon M und Correll CU. Rational use of generic drugs. *CNS Drugs*. 2013;27(5):353–65.
- 4 Demarais JE, Beauclair L, Margoese H. Switching from brandname to generic psychotropic medication: a literature review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2011;17(6):750–60.
- 5 Lewek P, Kardas P. Generic drugs: the benefits and risks of making the switch. *J Fam Pract*. 2010;59(11):634–40.
- 6 Delini-Stula A. Antidepressiva-Therapie: Sind Generika und Originalpräparate gleichwertig? *Schweiz Med Forum* 2012;12(50):144.
- 7 Häuser W, Hansen E, Enck P, et al. Nocebophänomene in der Medizin-Bedeutung im klinischen Alltag. *Deutsches Ärzteblatt*. 2012;26:459–657.
- 8 Mitsikotas DD. Nocebo in headaches: implications for clinical practice and trial design. *Curr Neurol Neurosci Reports*. 2012;12:132–7.
- 9 Leading Edge. Antiepileptic drugs: the drawbacks of generic substitution. *Lancet Neurology* 2010;9(3):227.
- 10 Rüegg S, Seek M, Meyer K, Krämer G. Einsatz von Antiepileptika-Generika in der Epilepsitherapie – Stellungnahme der schweizerischen Liga gegen Epilepsie. *Epileptologie*. 2012;29:51–4.
- 11 Dorn T. Compliance, Adhärenz und Konkordanz. *Neurologie & Psychiatrie*. 2014;12(4):10–4.
- 12 Baldauf A. Der Spar-Druck der Krankenkassen bei Medikamenten – kostet er mehr Schmerzpatienten das Leben? *Bild.de Ausgabe* 2013;28(7):2013.
- 13 Sohn W. Einstellung von Schmerzpatienten auf Generika-Nutzen und Grenzen, Quelle: Pfizer-Pressekonferenz MCG, 17.10.2006, Frankfurt am Main.
- 14 Nolte T. Austauschzwang: fatale Konsequenzen für Schmerzpatienten. *MMW-Fortschr. Med.* 2008:42.
- 15 Kasper S, Lentner S. Generika in der Psychiatrie -Verfügen sie über dieselbe therapeutische Äquivalenz wie das Original? *Neuropsychiatrie*. 2008; 22,(4):221–2.
- 16 Candido KD, Chiweshe J, Anantamongkol U, et al. Can Chronic Pain Patients Be Adequately Treated Using Generic Pain Medication to the Exclusion of Brand-Name Ones? *Am J Ther*. 2014 Jun 9. [Epub ahead of print]
- 17 Torgillet A. Cymbalta vs Generic. *Comment, Drugs com*. 2014 (pre-publication)
- 18 Anditsch M. Generikaeinsatz in der Psychiatrie: Cave Präparatewechsel. *J Neurol Neurochirurg Psychiatr*. 2009; 10(3):93–4.
- 19 Beutler M, Hersberger K, Honegger U. Generika – ähnlich aber nicht gleich. *Pharma-Journal*. 2006;20(109):5–8.
- 20 Kullak-Ublick G. Generika. *Ars Medici*. 2008;16:2–5.
- 21 Wilner AN. Therapeutic equivalence of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy & Behavior*. 2004;5:995–8.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. A. Delini-Stula  
CNS Medical Research  
Counselling  
Mittlere Strasse 2  
CH-4056 Basel  
Delini-Stula[at]gm.ch